



# ラノステロール合成酵素欠損症は白内障や脱毛症を起こす

著者	和田 陽一
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第18560号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00126143">http://hdl.handle.net/10097/00126143</a>

## 学 位 論 文 要 約

博士論文題目 ..... ラノステロール合成酵素欠損症は白内障や脱毛症を起こす

..... 東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

..... 発生・発達医学講座 小児病態学分野

学籍番号..... B5MD5127 ..... 氏名..... 和田 陽一.....

ラノステロール合成酵素(LSS)はコレステロール合成系において、(S)-2,3-エポキシスクアレンからラノステロールの合成に關与する酵素である。LSS の両アレルバリエントは今までに先天性白内障の3家系5例で報告されている。5症例中1症例において先天性白内障に加えて乏毛を認めたとの記載があるが、白内障以外の症状はLSS の両アレルバリエントに伴う症状かどうかは不明である。今回、正中部の先天奇形などを伴い白内障を欠く先天性脱毛症の兄弟例において全エクソーム解析を行い、LSS の複合ヘテロ接合体バリエントを同定した。患者末梢血単核球ではLSS タンパクの発現が低下しており、また強制発現系においても患者由来バリエントのLSS タンパクは発現が低下した。前額部の脂質を用いた脂質分析を行ったところ、コントロール群に比して患者群では(S)-2,3-エポキシスクアレンに対するラノステロールの比が低下しており、生体内でのLSS の機能低下が示唆された。脱毛症と白内障がLSS の機能低下を原因とする症状であることを確認するため、モデルマウスを作製した。Lss ノックアウトマウスは胎生致死であるため、表皮特異的Lss ノックアウトマウスを作製したところ皮膚バリア機能不全による脱水を原因とした新生児死亡を来した。新生児致死を回避するためタモキシフェン誘導型Cre/loxP システムを利用し、6週齢のマウスにおいて表皮特異的にLss をノックアウトしたところ、脱毛などの皮膚症状が誘導された。また水晶体特異的Lss ノックアウトマウスを作製したところ、白内障を呈した。本研究によって白内障と脱毛症はいずれもLSS の両アレルバリエントを原因とするLSS 欠損症による表現型であり、かつ機能喪失型バリエントによって生じることが証明された。LSS 欠損症で正中部の奇形(脳梁欠損、尿道下裂など)を合併する可能性が考えられた。ごく最近の研究では単純性乏毛症の3家系8例でLSS の両アレルバリエントが報告され、今回の研究内容を支持するものであった。今後本研究で作製できたノックアウトマウスを更に詳細に検討することで、病態の解明や治療法の開発が期待される。